MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RIVAROXABANUM

INDICAȚIE: Xarelto 2,5 mg, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică simptomatică (BAP) cu risc crescut de evenimente ischemice

Data depunerii dosarului	**13.01.2022**
Numărul dosarului	**531**

PUNCTAJ: 80

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: RIVAROXABANUM

1.2. DC: Xarelto 2,5 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: B01AF01

1.4 Data eliberării APP: 30 Septembrie 2008

1.5. Deținătorul de APP: Bayer AG, Germania

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică:

Forma farmaceutică	*Comprimat filmat*
Concentrație	*2,5 mg*
Calea de administrare	*orală*
Mărimea ambalajului	*Cutie cu blist. PP/ Al x 98 comprimate filmate*

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Medicament	***Xarelto 2,5 mg***
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	***513,77***
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	***5,24***

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: Xarelto, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică simptomatică (BAP) cu risc crescut de evenimente ischemice.

Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 2,5 mg de două ori pe zi.

SCA, BAC/BAP

Administrare concomitentă cu tratament antiplachetar

La pacienții cu un eveniment trombotic acut sau o procedură vasculară, la care este necesar tratamentul antiplachetar dual, continuarea administrării de Xarelto 2,5 mg de două ori pe zi trebuie evaluată în funcție de tipul evenimentului sau procedurii și de schema de tratament antiplachetar.

Siguranța și eficacitatea Xarelto 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu tratament antiplachetar dual a fost studiată la pacienții:

• cu SCA recent în asociere cu AAS plus clopidogrel/ticlopidină și

• după procedura recentă de revascularizare a membrului inferior, din cauza BAP simptomatice în asociere cu AAS și, dacă este cazul, utilizarea pe termen scurt a clopidogrelului.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să continue cu doza obişnuită, conform recomandărilor, la următoarea oră programată. Nu trebuie luată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Trecerea de la antagonişti ai vitaminei K (AVK) la Xarelto

La trecerea pacienţilor de la utilizarea AVK la utilizarea Xarelto, valorile Raportului Internaţional Normalizat (INR) pot fi fals crescute după administrarea Xarelto. Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură a activităţii anticoagulante a Xarelto şi, prin urmare, nu trebuie utilizată.

Trecerea de la Xarelto la antagonişti ai vitaminei K (AVK)

Există posibilitatea unei anticoagulări neadecvate în timpul trecerii de la Xarelto la AVK. Pe parcursul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure o anticoagulare continuă adecvată. Trebuie reţinut că Xarelto poate contribui la o valoare crescută a INR.

La pacienţii la care se face trecerea de la Xarelto la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este ≥ 2,0. În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza iniţială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcţie de valorile INR. În perioada în care pacienţilor li se administrează Xarelto concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea următoarei doze de Xarelto. La întreruperea administrării Xarelto, testarea valorii INR se poate efectua după cel puţin 24 ore de la administrarea ultimei doze.

Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Xarelto

La pacienţii cărora li se administrează un anticoagulant pe cale parenterală, întrerupeţi administrarea anticoagulantului parenteral şi începeţi administrarea Xarelto cu 0 până la 2 ore înaintea momentului în care următoarea administrare de medicament pe cale parenterală programată (de exemplu heparine cu greutate moleculară mică) ar trebui efectuată, sau la momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală (de exemplu heparină nefracţionată administrată intravenos).

Trecerea de la Xarelto la anticoagulante administrate parenteral

Prima doză de anticoagulant administrat pe cale parenterală se efectuează la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Xarelto.

Mod de administrare

Xarelto este destinat administrării orale. Comprimatele pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Zdrobirea comprimatelor

La pacienţii care nu pot înghiţi comprimate întregi, comprimatul Xarelto poate fi zdrobit şi amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală. Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin sonde nazogastrice.

Grupuri speciale de pacienți
Insuficienţă renală
Datele clinice limitate la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/minut) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentraţii plasmatice crescute semnificativ la acest grup de pacienţi. Prin urmare, Xarelto trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu se recomandă utilizarea la pacienţii cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut.
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/minut) sau cu insuficienţă renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/minut).
Insuficienţă hepatică
Xarelto este contraindicat la pacienţii cu afecţiuni hepatice asociate cu coagulopatie şi risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienţii cirotici cu clasele Child Pugh B şi C.
Pacienţi vârstnici
Nu sunt necesare ajustări ale dozei.
Riscul de hemoragie crește odată cu creșterea vârstei.
Greutate corporală
Nu sunt necesare ajustări ale dozei.
Diferenţe legate de sex
Nu sunt necesare ajustări ale dozei.
Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Xarelto 2,5 mg comprimate la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 0 şi 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, Xarelto 2,5 mg nu este recomandat pentru utilizare la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Bayer SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI RIVAROXABANUM și DC XARELTO 2,5 mg, pentru indicația terapeutică *„Xarelto, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică simptomatică (BAP) cu risc crescut de evenimente ischemice”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv : *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă”.*

Ghidurile ESC 2019 pentru diagnosticul și managementul sindroamelor coronariene cronice

Recomandările ghidurilor ESC 2019 referitoare la medicamentele antiagregante plachetare, antitrombotice și anticoagulante orale utilizate pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții care prezintă boală arterială coronariană, sunt prezentate schematic în tabelul nr.1.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tabel nr.1. Recomandări pentru prevenirea evenimentelor

Recomandări	Clasă	Nivel
Terapia antitrombotică la pacienții cu CCS și ritm sinusal		
Aspirina 75-100 mg pe zi este recomandată la pacienții cu infarct miocardic sau revascularizare anterioră.	**I**	**A**
Clopidogrel 75 mg pe zi este recomandat ca alternativă la aspirină, la pacienții cu intoleranță la aspirină.	**I**	**B**
Clopidogrel 75 mg pe zi poate fi luat în considerare de preferință față de aspirină la pacienții simptomatici sau asimptomatici, cu PAD sau antecedente de accident vascular cerebral ischemic, sau atac ischemic tranzitoriu.	**IIb**	**B**
Aspirina 75-100 mg pe zi poate fi luată în considerare la pacienții fără antecedente de IM sau revascularizare, dar cu dovezi definitive de CAD pe imagistică.	**IIb**	**C**
Adăugarea unui al doilea medicament antitrombotic la aspirină pentru prevenirea secundară pe termen lung trebuie luată în considerare la pacienții cu un risc ridicat de evenimente ischemice și fără risc crescut de sângerare (vezi Tabelul 2 pentru opțiuni).	**IIa**	**A**
Adăugarea unui al doilea medicament antitrombotic la aspirină pentru prevenirea secundară pe termen lung poate fi luată în considerare la pacienții cu cel puțin un risc moderat crescut de evenimente ischemice și fără risc crescut de sângerare (vezi Tabelul 2 pentru opțiuni).	**IIb**	**A**
Terapia antitrombotică post-PCI la pacienții cu CCS și ritm sinusal		
Se recomandă aspirină 75-100 mg pe zi după montarea stentului.	**I**	**A**
Se recomandă clopidogrel 75 mg pe zi după o încărcare adecvată (de exemplu, 600 mg sau > 5 zile de terapie de întreținere), în plus față de aspirină, timp de 6 luni după montarea stentului coronarian, indiferent de tipul stentului, cu excepția cazului în care o durată mai scurtă (1-3 luni) este indicată din cauza riscului sau apariției unor sângerări care pun viața în pericol.	**I**	**A**
Clopidogrel 75 mg pe zi după o încărcare adecvată (de exemplu, 600 mg sau > 5 zile de terapie de întreținere) trebuie luat în considerare timp de 3 luni la pacienții cu risc mai mare de sângerare, care pune viața în pericol.	**IIa**	**A**
Clopidogrel 75 mg pe zi după o încărcare adecvată (de exemplu, 600 mg sau > 5 zile de terapie de întreținere) poate fi luat în considerare timp de 1 lună la pacienții cu risc foarte mare de sângerare, care pune viața în pericol.	**IIb**	**C**
Prasugrel sau ticagrelor pot fi luate în considerare, cel puțin ca terapie inițială, în situații specifice cu risc ridicat de stentare electivă (de ex. desfășurare suboptimă a stentului sau alte caracteristici procedurale asociate cu risc ridicat de tromboză a stentului, bloc de ramură stângă sau stentarea multivasculară), sau dacă DAPT nu poate fi utilizat din cauza intoleranței la aspirină.	**IIb**	**C**
Terapia antitrombotică la pacienții cu CCS și AF		
Atunci când anticoagulantele orale sunt inițiate la un pacient cu AF care este eligibil pentru un NOAC, se recomandă de preferință un NOAC la un VKA.	**I**	**A**
Terapia OAC pe termen lung (NOAC sau AVK cu durata intervalului terapeutic >70%) este recomandată la pacienții cu AF și un scor CHA2DS2-VASc ≥ 2 la bărbați și ≥ 3 la femei.	**I**	**A**
Terapia OAC pe termen lung (NOAC sau AVK cu durată în intervalul terapeutic >70%) ar trebui luată în considerare la pacienții cu AF și un scor CHA2DS2-VASc de 1 la bărbați și 2 la femei.	**IIa**	**B**
Aspirina 75-100 mg pe zi (sau clopidogrel 75 mg pe zi) poate fi luată în considerare în plus față de terapia OAC pe termen lung la pacienții cu AF, antecedente de IM și cu risc crescut de evenimente ischemice recurente, care nu au un risc crescut de sângerare.	**IIb**	**B**

Terapia antitrombotică la pacienții post-PCI cu AF sau altă indicație pentru OAC		
Se recomandă administrarea peri-procedurală a aspirinei și clopidogrelului la pacienții cărora li se efectuează implantare de stent coronarian.	**I**	**C**
La pacienții care sunt eligibili pentru un NOAC, se recomandă ca un NOAC (apixaban 5 mg b.i.d., dabigatran 150 mg b.i.d., edoxaban 60 mg o.d. sau rivaroxaban 20 mg o.d.) să fie utilizat de preferință față de un AVK în combinație cu terapia antiplachetară.	**I**	**A**
Atunci când se utilizează rivaroxaban și preocupările cu privire la riscul mare de sângerare prevalează asupra preocupărilor legate de tromboza stentului sau accidentul vascular cerebral ischemic, rivaroxaban 15 mg o.d. ar trebui luat în considerare de preferință față de rivaroxaban 20 mg o.d. pe durata terapiei antiplachetare concomitente unice sau duale.	**IIa**	**B**
Când se utilizează dabigatran și preocupările cu privire la riscul mare de sângerare prevalează asupra preocupărilor legate de tromboza stentului sau accidentul vascular cerebral, dabigatran 110 mg b.i.d. ar trebui luat în considerare de preferință față de dabigatran 150 mg b.i.d. pe durata terapiei antiplachetare concomitente unice sau duale.	**IIa**	**B**
După PCI fără complicații, întreruperea precoce (≤ 1 săptămână) a aspirinei și continuarea terapiei duale cu OAC și clopidogrel ar trebui luate în considerare dacă riscul de tromboză a stentului este scăzut, sau dacă preocupările cu privire la riscul de sângerare prevalează asupra preocupărilor cu privire la riscul de tromboză a stentului, indiferent de tipul de stent utilizat.	**IIa**	**B**
Terapia triplă cu aspirină, clopidogrel și OAC timp de > 1 lună ar trebui luată în considerare atunci când riscul de tromboză a stentului depășește riscul de sângerare, cu durata totală (≤ 6 luni) decisă în funcție de evaluarea acestor riscuri și specificată clar la externarea din spital.	**IIa**	**C**
La pacienții cu indicație pentru AVK în asociere cu aspirină și/sau clopidogrel, intensitatea dozei de AVK ar trebui să fie atent reglementată, cu un INR țintă în intervalul de 2,0-2,5 și cu durata intervalului terapeutic >70%.	**IIa**	**B**
Terapia dublă cu un OAC și cu ticagrelor sau prasugrel poate fi considerată o alternativă la terapia triplă cu un OAC, aspirină și clopidogrel la pacienții cu risc moderat sau ridicat de tromboză a stentului, indiferent de tipul de stent folosit.	**IIb**	**C**
Utilizarea ticagrelorului sau a prasugrelului nu este recomandată ca parte a terapiei triple antitrombotice cu aspirină și OAC.	**III**	**C**
Utilizarea inhibitorilor pompei de protoni		
Utilizarea concomitentă a unui inhibitor al pompei de protoni este recomandată la pacienții care utilizează aspirina ca monoterapie, DAPT sau OAC ca monoterapie și care prezintă un risc crescut de sângerare gastrointestinală.	**I**	**A**

AF – fibrilație atrială; b.i.d. – de 2 ori/zi; CAD – boală arterială coronariană; CCS – sindroame coronariene cronice; CHA2DS2-VASc = insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, Vârsta >_75 [dublată], diabet zaharat, accident vascular cerebral [dublată] Boală vasculară, vârstă 65-74 și categoria sex [femeie]; CKD – boală renală cronică; DAPT – terapie dual antiagregantă plachetară; eGFR = rata filtrării glomerulare estimată; HF – insuficiență cardiacă; NOAC - anticoagulant oral non-antagonist al vitaminei K; OAC = anticoagulant oral; o.d. – o dată pe zi; PAD – boală arterială periferică; PCI – intervenție coronariană percutanată; AVK = antagonist al vitaminei K

Opțiunile de tratament pentru terapia antitrombotică dual în combinație cu aspirină 75-100 mg pe zi, la pacienții care prezintă un risc ridicat sau moderat de evenimente ischemice și nu au un risc crescut de sângerare, sunt prezentate schematic în tabelul nr.2.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tabelul nr.2. Opțiuni de tratament pentru terapia antitrombotică dual în combinație cu aspirină 75-100 mg pe zi la pacienții care au un risc ridicat sau moderat de evenimente ischemice și nu au un risc crescut de sângerare

Opțiune de tratament	Doză	Indicație	Atenționări suplimentare
Clopidogrel	75 mg o.d.	Post-IM la pacienții care au tolerat DAPT timp de 1 an.	
Prasugrel	10 mg o.d sau 5 mg o.d.; dacă greutatea corporală este <60 kg sau vârsta >75 ani	Post-PCI pentru IM la pacienții care au tolerat DAPT timp de 1 an.	Vârsta > 75 ani
Rivaroxaban	2,5 mg b.i.d.	Post-IM > 1 an sau CAD multivascular.	Clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min
Ticagrelor	60 mg b.i.d.	Post-IM la pacienții care au tolerat DAPT timp de 1 an.	

Opțiunile de tratament sunt prezentate în ordine alfabetică.

Ghidurile ESC 2020 pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții fără supradenivelare de segment ST

Tabel nr.3. Opțiuni de tratament pentru terapia dual antitrombotică sau antiplachetară extinsă

Medicament	Doză	Indicație	NNT (rezultatele pt. ischemie)	NNH (rezultatele pt. sângerare)
Regimuri DAT pentru tratament prelungit (inclusiv aspirină 75-100 mg o.d.)				
Rivaroxaban (studiul COMPASS)	2,5 mg b.i.d.	Pacienți cu CAD sau PAD simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice	77	84
Regimuri DAPT pentru tratament prelungit (inclusiv aspirină 75-100 mg o.d.)				
Clopidogrel (studiul DAPT)	75 mg/zi	Post IM la pacienții care au tolerat DAPT timp de 1 an	63	105
Prasugrel (studiul DAPT)	10 mg/zi (5 mg/zi dacă G < 60 kg sau vârstă	Post PCI pentru IM la pacienții care au tolerat DAPT timp de 1 an	63	105
Ticagrelor (studiul PEGASUS-TIMI 54)	60/90 mg b.i.d.	Post IM la pacienții care au tolerat DAPT timp de 1 an	84	81

NNT se referă la obiectivele ischemice primare ale studiilor respective, iar NNH se referă la obiectivele cheie de siguranță (sângerare). NNT și NNH din studiul DAPT sunt numere combinate pentru clopidogrel și prasugrel; CAD – boală arterială coronariană; DAT = terapie antitrombotică dual; DAPT – terapie dual antiagregantă plachetară; o.d. – o dată pe zi; PAD – boală arterială periferică; PCI – intervenție coronariană percutanată; b.i.d. – de 2 ori/zi; G-greutate corporală.

Ghidurile 2019 de diagnostic şi tratament al bolilor arteriale periferice - Jurnalul European de Medicină Vasculară (ESVM)

Recomandările privind terapia antitrombotică la pacienții cu boli arteriale periferice, conform ghidurilor europene 2019 de diagnostic și tratament al bolilor arteriale periferice sunt prezentate schematic în tabelul nr. 3.

Tabel nr. 4. Recomandări privind terapia antitrombotică la pacienții cu boală arterială periferică simptomatică

Recomandări	Clasă	Nivel
Boala arterelor membrelor inferioare		
SAPT pe termen lung este recomandată la pacienţii simptomatici.	I	A
SAPT pe termen lung este recomandată la toți pacienţii care au suferit revascularizare.	I	C
SAPT este recomandată după intervenția chirurgicală de bypass infrainghinal.	I	A
La pacienții diabetici care necesită SAPT clopidogrel poate fi preferat față de aspirină.	IIb	B
Antagoniştii vitaminei K pot fi luaţi în considerare după bypass infrainghinal cu venă autologă.	IIb	B
DAPT la cel puțin 1 lună după implantarea stentului infrainghinal.	IIa	C
DAPT poate fi luată în considerare în bypass-ul de la nivelul membrelor inferioare, cu grefă protetică.	IIb	B
SAPT la pacienții asimptomatici.	III	A
DAPT la cel puțin 1 lună după angioplastia cu balon acoperit cu substanță farmacologică.	I	C
DAPT la cel puțin 3 luni după implantarea stentului cu eluție medicamentoasă.	I	C
DAPT la cel puțin 3 luni după implantarea stentului acoperit.	I	C
Combinație de aspirină (100 mg/zi) și rivaroxaban (2 x 2,5 mg/zi).	IIa	B
Terapia antitrombotică pentru pacienții cu PAD care necesită anticoagulante orale (OAC)		
La pacienții cu indicație pentru OAC, trebuie luate în considerare numai anticoagulantele orale.	IIa	B
După revascularizare endovasculară, trebuie luate în considerare aspirina sau clopidogrelul adițional față de OAC timp de cel puțin 1 lună.	IIa	B
După revascularizarea endovasculară, trebuie luată în considerare numai OAC dacă riscurile de sângerare sunt mari.	IIa	C
OAC și SAPT pot fi luate în considerare dacă riscul ischemic este ridicat sau există o altă indicație fermă pentru SAPT pe termen lung.	IIb	C

AF-fibrilație atrială; CAS = stenoza arterei carotide; CHA2DS2-VASc = insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune arterială, Vârsta >_75 (2 puncte), Diabet zaharat, AVC sau AIT (atac ischemic tranzitoriu)(2 puncte), Boală vasculară, Vârsta 65–74 ani, Categoria de sex; DAPT = terapie antiplachetă dual; LEAD = boala arterelor membrelor inferioare; OAC = anticoagulant oral; PADs = boli arteriale periferice; SAPT = terapie antiplachetă unică.
Scorul CHA2DS2-VASc se calculează după cum urmează: istoric de insuficiență cardiacă congestivă (1 punct), hipertensiune arterială (1 punct), vârstă >75 ani (2 puncte), diabet zaharat (1 punct), accident vascular cerebral sau AIT sau antecedente tromboembolice arteriale (1 punct), istoric de boală vasculară (1 punct), vârstă 65–74 ani (1 punct), categorie de sex (1 punct pentru pacienţi de sex feminin).

Tabel nr. 5. Tratamentul preventiv pentru PAD și beneficiile clinice

Treatment	Agent	Effect on morbidity and mortality*	Effect on PAD*	Effect on walking performance*	Effect on ABI
Smoking abstinence		Reduction of cardiovascular mortality			
Cholesterol lowering	Statin	12 % reduction in overall mortality	38 % reduction in the incidence of intermittent claudication	63 % increase in pain-free walking distances following 1 year of treatment	
	Ezetimibe	5 % risk reduction in combination with 40 mg simvastatin			
	Evolocumab	12 % risk reduction (95 % CI, 3 to 20) in the first year and 19 % risk reduction (95 % CI, 11 to 27) beyond the first year.			
Blood-pressure lowering	Beta blockers	53 % reduction in cardiovascular events			
	ACE inhibitors/ARBs	22 % reduction in risk of cardiovascular events		24 % improvement of pain-free walking distances; 17.5 % improvement of maximum walking distances	ABI increase from 0.59 to 0.64
Diabetes treatment		17 % reduction in risk of cardiovascular events	25 % reduction in major amputations		
Platelet inhibition	Clopidogrel	23.8 % reduction in risk of cardiovascular events			
ASA + DOAC	ASA 100 mg/d and rivaroxaban 2 × 2.5 mg/d	28 % net clinical benefit HR 0.80)	46 % reduction of major adverse limb events including major amputation (HR 0.54)		

Source: [216] (modified); *Relative risk reduction.

Astfel, Ghidurile europene 2019 de diagnostic și tratament al bolilor arteriale periferice recomandă terapia antiagregantă plachetară cu clopidogrel, ca având cel mai considerabil efect asupra mortalității și morbidității, cu o reducere de 28% a riscului evenimentelor cardiovasculare, precum și terapia dual antitrombotică aspirină 100 mg/zi în asociere cu rivaroxaban 2,5 mg x 2/zi, care, conform rezultatelor studiului COMPASS, pe lângă beneficiul general de supraviețuire de 28%, a determinat și o reducere suplimentară semnificativă de 46% a evenimentelor adverse majore la nivelul membrelor, inclusiv amputație majoră (HR 0,54 95%CI: 0,35–0,82).

Ghidurile ESC 2019 pentru diagnosticul și managementul sindroamelor coronariene cronice și ghidurile ESC 2020 pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții fără supradenivelare de segment ST recomandă adăugarea unui al doilea medicament antitrombotic la aspirină pentru prevenția secundară pe termen lung a evenimentelor coronariene, la pacienții cu un risc crescut de evenimente ischemice și fără risc crescut de sângerare, respectiv, clopidogrel, prasugrel, rivaroxaban sau ticagrelor.

Conform OMS 564/499/2021, medicamentele cu DCI Clopidogrelum și DCI Ticagrelor sunt rambursate în Listă pentru următoarele indicații:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 51 cod (B009I): DCI CLOPIDOGRELUM

„I. Criterii de includere *(vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):*

Pacienţi cu vârsta > 18 ani, cu una din următoarele condiţii patologice:

- Pacienţi cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;

- Pacienţi cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);

- Pacienţi cu SCA la care este necesară reducerea în intensitate a tratamentului cu inhibitori de P2Y12;

- Pacienţi cu arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare dovedită

- Pacienţi care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirină;

- Pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic (infarct cerebral, atac ischemic tranzitoriu) - asociat sau nu cu acid acetil-salicilic (în funcţie de subtipul de accident vascular cerebral);

- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut şi un sindrom coronarian acut în ultimul an;

- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puţin şi boala coronariană documentată clinic şi/sau boala arterială periferică documentată clinic - situaţie în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de primă intenţie, indiferent dacă pacientul era sau nu sub tratament cu aspirină;

- Pacienţi cu proceduri intervenţionale percutane cu angioplastie cu sau fără implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian, în arterele periferice sau cervico-cerebrale).

- La pacienţi cu fibrilaţie atrială fără proteze valvulare sau cu stenoză mitrală moderat-severă este de preferat administrarea DOAC faţă de VKA (din punct de vedere al siguranţei referitoare la riscul de sângerare). Anticoagularea dublă (DAT) cu un DOAC şi SAPT (de preferat clopidogrel) este recomandată ca strategie standard pentru o durată de până la 12 luni de tratament, după o scurtă durată (de până la 1 săptămână) de tratament antitrombotic triplu (TAT) (cu DOAC şi DAPT). Ajustarea regimului terapeutic se va face ţinând cont de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului.

Menţiune: *la pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare pentru AVC ischemic/AIT:*

- în cazul endarterectomiei - după prima lună de la procedură, neasociat cu aspirina (conform 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease, nivel de evidenţă B, clasa de recomandare 1);

- în cazul angioplastiei percutane cu implantare de stent pe arterele cervico-cerebrale (carotidă internă, subclavie, vertebrală) - pentru un minimum de 30 de zile, se va face o terapie antiagregantă plachetară dublă cu aspirină şi clopidogrel (nivel de evidenţă C, clasa de recomandare 1);

- Pacienţii cu alergie/intoleranţă la aspirină.

II. Tratament *(doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)*

Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.

La pacienţii cu sindrom coronarian acut sau cronic: (Ghidurile ESC actuale)

*- **Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST** (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q simplu), tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat cu o doză de încărcare astfel:*

• în cazul tratamentului conservator 300 mg

• în cazul tratamentului intervenţional (angioplastie coronariană cu sau fără stent) iniţial o doză de 300 – 600 mg,

• după care continuat cu doza de clopidogrel de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg/zi) timp de minim 12 luni, apoi pe termen îndelungat cu SAPT ales în funcţie de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului;

*- **Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST**:*

• în cazul tratamentului conservator fără strategie de reperfuzie clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg/zi timp de minim 12 luni.

• în cazul opţiunii pentru tratamentul fibrinolitic pentru început se administrează clopidogrel sub formă de doză de încărcare 300 mg (la pacienţii cu vârsta sub 75 de ani) în asociere cu AAS şi trombolitice;

• iar în cazul tratamentului endovascular prin angioplastie percutană se începe cu o doză de încărcare de 600 mg în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă tratamentul pe termen îndelungat cu aspirină 75 - 100 mg/zi în terapie unică;

*- În **angina pectorală stabilă dacă se face tratament endovascular** cu angioplastie cu sau fără implantare de stent: o primă doză de încărcare 600 mg de clopidogrel în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) pentru o durată de timp ajustată în funcţie de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului;*

La pacienţii cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat fără doză de încărcare.

La pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic

La pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic cu risc vascular înalt sau cu recurenţe vasculare cerebrale ischemice, fiind deja trataţi cu acid acetil-salicilic, sau cu intoleranţă la aspirină, Clopidogrelum va fi prescris în doză unică zilnică de 75 mg pe termen îndelungat, de regulă asociat cu alt antiagregant plachetar. În situaţia în care aceşti pacienţi au comorbidităţi care impun asocierea de aspirină (boală coronariană cu această indicaţie) sau au stenoze de artere carotide/artere vertebrale sau subclavie cu sau fără indicaţie de revascularizare intervenţională, se poate prescrie combinaţia între Clopidogrelum 75 mg şi acid acetil-salicilic 75 - 100 mg/zi.

*Pacienţii cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervico-cerebrale trebuie să primească asociere de acid acetilsalicilic şi clopidogrel 75 mg/zi **şi** imediat **înainte** de angioplastie sau de endarterectomie.*

La pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare de tip endarterectomie, după prima lună, clopidogrelul se prescrie în doză de 75 mg.

La pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare de tip angioplastie percutană pe arterele cervico-cerebrale, se prescrie dubla terapie antiplachetară cu aspirină (81 - 325 mg zilnic) şi clopidogrel (75 mg zilnic), minim 4 săptămâni.

Pacienţi adulţi cu AIT cu risc moderat până la crescut sau cu AVC ischemic minor:

- La pacienţii adulţi cu AIT cu risc moderat până la crescut (scor ABCD2 ≥ 4) sau cu AVC ischemic minor (NIHSS ≤ 3), trebuie administrate o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel urmată de o doză de 75 mg clopidogrel administrate o dată pe zi şi AAS (75 mg - 100 mg o dată pe zi).

- Tratamentul cu clopidogrel şi AAS trebuie iniţiat în decurs de 24 ore de la eveniment şi continuat timp de 21 zile, urmat de monoterapie antiagregantă plachetară.

La pacienţii cu boală arterială periferică dovedită doza zilnică de clopidogrel în prevenţie secundară este 75 mg.

……”

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 58, cod (B01AC24): DCI TICAGRELOR:</u>

„I. Indicaţii

DCI Ticagrelorum este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţii adulţi cu:

- sindrom coronarian acut, trataţi prin proceduri intervenţionale percutane, numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau

- istoric de infarct miocardic (IM), tratat prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), cu risc crescut de apariţie a unui eveniment aterotrombotic, în continuarea tratamentului cu Brilique 90 mg sau alt inhibitor al receptorilor ADP sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP”.

CAD se caracterizează prin ateroscleroză a arterelor coronare, ducând la un risc crescut de evenimente aterotrombotice, cum ar fi infarctul miocardic. Pentru a reduce acest risc, pacienților li se administrează doze mici de aspirină 75 – 100 mg pe zi sau, în cazul intoleranței la aspirină, clopidogrel poate fi o variantă alternativă.

După evenimente coronariene acute (de exemplu, angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST sau infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST), pacienții pot primi terapie antiplachetă dual cu aspirină plus un antagonist antiplachetar P2Y12 adenozin difosfat (ADP) (clopidogrel, prasugrel sau ticagrelor), cu durata tratamentului în funcție de raportul risc-beneficiu pentru fiecare pacient în parte, de obicei, cel puțin șase luni. După terapia antiagregantă dual, aspirina în doză mică poate fi continuată pentru majoritatea pacienților. Ticagrelor este rambursat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții care au suferit un infarct miocardic cu mai mult de un an în urmă și care prezintă un risc ridicat de evenimente aterotrombotice.

Niciun alt medicament antiplachetar sau anticoagulant nu este autorizat pentru utilizare în combinație cu doze mici de aspirină pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu CAD stabilă.

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și actualizează OMS 861/2014, anexa nr.I, art.1, lit.c),

*"c) **comparator** - **un medicament aferent unei DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz**. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea preţurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau costvolum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată;"*

Pe baza recomandărilor ghidurilor ESC 2019 și 2020, a ghidurilor ESVM 2019 pentru tratamentul CAD și PAD și a datelor prezentate mai sus, putem afirma faptul că ***DC Xarelto 2,5 mg administrat concomitent cu AAS reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă, pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu CAD și PAD cu risc crescut de evenimente ischemice.***

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Franța

Comisia de Transparență, conform avizului publicat la data de 9 octombrie 2019, acordă un ***beneficiu insuficient*** medicamentului cu DC Xarelto 2,5 mg (DCI Rivaroxabanum) pentru indicația de la punctul 1.9.

Având în vedere:

- rezultatele studiului COMPASS de fază III care compară terapia rivaroxaban 2,5 mg x 2 pe zi/aspirină cu aspirina în monoterapie și incertitudinile asociate care nu exclud faptul că beneficiul modest oferit de rivaroxaban în ceea ce privește reducerea evenimentelor ischemice (diferență absolută de 1,3% în cazul obiectivului principal) poate fi complet compensat de riscul crescut de evenimente de sângerare de aceeași severitate,
- absența demonstrării unui beneficiu asupra mortalității, in contextul în care studiul a fost încheiat prematur în conformitate cu regulile predefinite în protocolul de analiză al obiectivului principal de eficiență,

Comitetul consideră că XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) nu poate ocupa un loc în strategia terapeutică pentru prevenirea secundară a evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu boală coronariană și/sau boală arterială periferică cu risc ridicat de evenimente ischemice.

NICE

Ghidul de evaluare NICE publicat la data de 17 octombrie 2019 face următoarele recomandări:

• Rivaroxaban plus aspirină este recomandat ca opțiune pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la adulții cu boală coronariană sau boală arterială periferică simptomatică, care prezintă un risc crescut de evenimente ischemice.

• Pentru persoanele cu boală coronariană, riscul ridicat de evenimente ischemice este definit ca:

- vârsta de 65 de ani sau peste, sau
- ateroscleroză în cel puțin 2 teritorii vasculare (cum ar fi arterele coronare, cerebrovasculare sau periferice), sau
- 2 sau mai mulți din următorii factori de risc: fumatul curent, diabet, disfuncție renală cu o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) mai mică de 60 ml/min (de reținut faptul că rivaroxaban este contraindicat dacă eGFR este mai mică de 15 ml/min), insuficiența cardiacă, accidentul vascular cerebral ischemic non-lacunar anterior.

• Evaluarea riscului de sângerare al persoanei înainte de a lua în considerare rivaroxaban. Tratamentul trebuie început numai după o discuție informată cu aceștia despre riscurile și beneficiile rivaroxaban, cântărind riscul de evenimente aterotrombotice și riscul de sângerare. Riscurile și beneficiile continuării tratamentului cu rivaroxaban trebuie revizuite în mod regulat.

Comisia a făcut aceste recomandări pe baza considerentelor enumerate mai jos.

Persoanele cu boală coronariană cronică sau boala arterială periferică simptomatică pot avea evenimente aterotrombotice, cum ar fi infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral.

Un studiu clinic efectuat pe pacienții cu risc crescut de evenimente ischemice arată că, în comparație cu aspirina în monoterapie, rivaroxaban plus aspirină reduce riscul de a avea un accident vascular cerebral ischemic, infarct miocardic sau deces din cauza unei boli cardiovasculare. Cu toate acestea, crește riscul de sângerare.

Beneficiile și riscurile rivaroxaban plus aspirină sunt cunoscute numai pentru populația specifică din studiu; adică persoanele cu risc crescut de evenimente ischemice, așa cum sunt definite de criteriile de includere ale studiului. Riscul de sângerare al unei persoane trebuie evaluat înainte de a lua în considerare rivaroxaban. Decizia de a începe tratamentul trebuie luată după o discuție informată despre riscuri și beneficii, cântărind riscul de evenimente ischemice cu riscul de sângerare.

Cost-eficacitatea terapiei cu rivaroxaban reprezintă o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Prin urmare, ***aspirina plus rivaroxaban este recomandată ca opțiune de tratament*** pentru persoanele cu risc crescut de apariție a evenimentelor aterotrombotice, care nu sunt identificate ca având un risc crescut de sângerare.

SMC

Conform avizului SMC 2128 publicat la data de 11 ianuarie 2019, rivaroxaban (Xarelto®) este acceptat pentru ***utilizare restricționată*** în cadrul NHSScotland, pentru indicația de la punctul 1.9 și anume, pentru tratamentul pacienților cu boală coronariană stabilă care nu necesită terapie antiplachetară dual (tratament cu o combinație de aspirină și un alt medicament antiagregant plachetar, de obicei clopidogrel).

Adăugarea de rivaroxaban la doze mici de aspirină (acid acetilsalicilic) a redus incidența obiectivului final compozit care a inclus: accidentul vascular cerebral, decesul cardiovascular și infarctul miocardic, în principal din cauza reducerii accidentului vascular cerebral și a deceselor cardiovasculare. De asemenea, a crescut incidența sângerărilor majore.

IQWIG/G-BA

La data de 14.05.2014 a fost publicată pe site-ul G-BA decizia Comitetului Mixt Federal, din data de 17.04.2014, privind încetarea evaluării medicamentelor de pe piața existentă. Astfel, procedurile în derulare pentru care evaluarea beneficiilor a fost deja inițiată, dar pentru care nicio decizie nu este disponibilă la data de 1 ianuarie 2014 (conform § 35a Abs. 3 SGB V), nu vor fi continuate.

În acest sens, pe site-urile autorităților germane de reglementare în domeniul medicamentelor, nu se află publicat niciun raport de evaluare al DC Xarelto 2,5 mg pentru indicația de la punctul 1.9.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Rivaroxabanum și DC Xarelto 2,5 mg este rambursat pentru indicaţia de la punctul 1.9. în **15** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Belgia, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia și Suedia.

Reprezentantul deținătorului autorizației de introducere pe piață, Bayer SRL, a depus la dosar autorizațiile de desfășurare pe teritoriul României a 2 studii clinice, respectiv:

• Autorizația nr. 34130/04.05.2015 pentru desfășurarea studiului clinic COMPASS, protocol nr. BAY 59-7939/15786, versiunea 2.0: „Un studiu randomizat, controlat, cu rivaroxaban pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu boli arteriale coronariene sau periferice";

• Autorizația nr. 29987/21.12.2015 pentru desfășurarea studiului clinic VOYAGER, protocol nr. BAY 59-7939/17454, versiunea 1.0: „Un studiu internațional, de fază 3, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care investighează eficacitatea și siguranța rivaroxaban pentru reducerea riscului de evenimente vasculare trombotice majore la pacienții cu boală arterială periferică simptomatică, supuși procedurilor de revascularizare a extremităților inferioare".

Studiul clinic COMPASS s-a desfășurat în 19 centre din România și a inclus 423 de pacienți români, iar studiul VOYAGER s-a desfășurat în 5 centre din România și a inclus 214 pacienți români.

Studiul clinic COMPASS

Studiu de superioritate, de fază III, multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo.

Obiectivul principal l-a constituit evaluarea eficacității și toleranței tratamentului cu rivaroxaban în combinație cu aspirină și tratamentului cu rivaroxaban în monoterapie, comparativ cu aspirina (ASA) administrată în monoterapie, la pacienții cu boală arterială coronariană (CAD) sau boală arterială periferică (PAD), cu risc crescut de evenimente ischemice. Obiectivul acestui studiu l-a constituit și evaluarea reducerii incidenței sângerării sau a altor evenimente gastrointestinale, la adăugarea tratamentului cu pantoprazol.

Criterii de includere:

Pacienții eligibili trebuiau să aibă boală arterială coronariană (CAD) sau o boală arterială periferică (PAD) care să îndeplinească următoarele definiții:

- boală coronariană: cel puțin unul dintre următoarele criterii: istoricul de infarct miocardic în ultimii 20 de ani, boală arterială coronariană multivasculară simptomatică sau istoric de angină stabilă sau instabilă, antecedente de

intervenție coronariană percutanată multivasculară, antecedente de bypass coronarian multivascular.

- boală arterială periferică: cel puțin unul dintre următoarele criterii: antecedente de bypass aorto-femural, bypass de membre sau revascularizare prin angioplastie transluminală percutanată a arterei iliace sau infrainghinale, antecedente de amputare a unui membru (excluse amputațiile traumatice), antecedente de claudicație intermitentă și cel puțin unul din criterii, ca urmare a:

• indicelui presiunii sistolice (IPS) la nivelul gleznei < 0,90,

• stenozei arteriale periferice ≥ 50%, confirmată prin angiografie sau eco-Doppler,

antecedente de revascularizare carotidiană (endarterectomie, stenturi) sau stenoză carotidiană asimptomatică (adică fără accident vascular cerebral ipsilateral sau ischemie cerebrală tranzitorie în ultimele 6 luni) ≥ 50%, confirmate prin angiografie sau ecografie Doppler.

La pacienții cu vârsta sub 65 de ani trebuia să fie prezent cel puțin unul dintre următorii factori suplimentari: ateroscleroză documentată sau antecedente de revascularizare, care implică cel puțin 2 paturi vasculare, și cel putin 2 factori de risc dintre următorii: fumatul în perioada anului anterior randomizării, diabet zaharat de tip 2, insuficiență renală definită de o rată de filtrare glomerulară < 60 ml/min, insuficiență cardiacă, antecedente de accident vascular cerebral ischemic non-lacunar ≥ 1lună.

Criterii de excludere: Pacienții cu risc crescut de sângerare, cu AVC în ultima lună sau antecedente de AVC hemoragic sau lacunar, insuficiență cardiacă severă cu fracție de ejecție a ventriculului stâng < 30% sau insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA, rata filtrării glomerulare estimată (RFG) < 15 ml/min., pacienți care necesită dublă terapie antiplachetă, tratament antiplachetar altul decât aspirina sau un tratament anticoagulant oral, boală non-cardiovasculară cunoscută asociată cu un prognostic nefavorabil (de ex. cancer metastatic), boală hepatică cunoscută asociată cu coagulopatie.

Pacienții au fost randomizați în unul dintre următoarele 3 grupuri:

- Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi / AAS 100 mg o dată pe zi
- Rivaroxaban 5 mg de două ori pe zi/placebo o dată pe zi (posologie neinclusă în RCP)
- AAS 100 mg o dată pe zi / placebo de două ori pe zi.

Obiectivul principal de eficacitate: obiectiv compus format din infarct miocardic (IM), accident cerebrovascular (ACV) și deces cardiovascular la populația cu intenție de tratare, care a cuprins toți pacienții randomizați.

Obiective secundare (analiză ierarhică secvențială) au fost evaluate în următoarea ordine: (1) un obiectiv compus din deces cauzat de boală coronariană, infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic sau ischemie acută a membrelor; (2) un obiectiv compus din deces cardiovascular, infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic sau ischemie acută a membrelor și (3) mortalitate de orice cauză.

Un număr de 27.395 de pacienți au fost randomizați pentru a primi unul dintre cele 3 tratamente antitrombotice, 25.947 pacienți au finalizat faza de pre-includere în studiu și 1.448 au suferit o intervenție de bypass coronarian:

- Rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi + AAS 100 mg o dată pe zi: n=9.152;
- Rivaroxaban 5 mg de două ori pe zi: n=9.117;
- AAS 100 mg o dată pe zi: n=9.126 pacienţi.

Dintre acești pacienți, 64,2% (n=17.598) au fost randomizați (1:1) pentru a primi pantoprazol sau un placebo.

Întrucât posologia Rivaroxaban 5 mg de două ori pe zi nu este inclusă în RCP, rezultatele obținute pentru acest grup nu vor fi luate în considerare.

Principalele caracteristici ale pacienților la includere: principalele caracteristici au fost comparabile, în general, între cele 2 grupuri de tratament. Majoritatea pacienților erau bărbați de origine caucaziană. Vârsta medie a pacienților la includere a fost de 68 de ani, 24% < 65 de ani și 21% ≥ 75 de ani. Aproximativ 22% dintre pacienți au avut insuficiență renală moderată și mai puțin de 1% insuficiență renală severă.

Majoritatea pacienților aveau boală coronariană (91%) și 27% boală arterială periferică. Ambele patologii au fost prezente la 18% dintre pacienți. Un istoric de IM a fost raportat la aproximativ 62% dintre pacienți.

Înainte de a fi incluși în studiu, 0,3% dintre pacienți au primit tratament anticoagulant și 88,9% terapie cu antiagregant plachetar (79,5% dintre pacienții cu CAD, 90,8% dintre cei cu PAD și 90,8% dintre cei cu ambele patologii). Cele mai frecvente tratamente antiagregante plachetare au fost aspirina (87%) și clopidogrelul (7,2%). În conformitate cu protocolul, toți pacienţii au întrerupt aceste tratamente înainte de a intra în faza de pre-includere, în timpul căreia toți pacienții au fost tratați cu aspirină. O treime dintre pacienți au primit un IPP la includerea în studiu, mai des pantoprazol sau omeprazol.

Utilizarea a cel puțin unui medicament antiagregant plachetar, altul decât cel studiat a fost raportată la 19,4% dintre pacienții din grupul rivaroxaban/aspirină și 18,5% dintre pacienții din grupul cu aspirină (antiagregare trombocitară dublă pentru 6% dintre pacienți).

Rezultatele de eficacitate ale studiului de fază III COMPASS sunt prezentate în tabelul nr.4.

La recomandarea unui consiliu independent de monitorizare a datelor și a siguranței, partea antitrombotică a studiului a fost oprită devreme la prima analiză intermediară, după o urmărire medie de 23 de luni. Pacienţii au fost urmăriţi pe o perioadă totală de 3,9 ani.

Astfel, rivaroxaban plus aspirină a arătat o reducere semnificativă statistic a riscului relativ cu 24% în evenimentele cardiovasculare majore în comparație cu aspirina (HR 0,76, 95% interval de încredere [IC] 0,66 - 0,86; p<0,001).

Două dintre componentele individuale ale rezultatului primar compus au arătat, de asemenea, reduceri semnificative statistic ale riscului relativ în brațul de tratament: 42% pentru accidentul vascular cerebral ischemic (HR 0,58, IC 95% 0,44 - 0,76; p<0,001) și 22% pentru decesul cardiovascular (HR 0,78, IC 95% 0,64 - 0,96; p=0,02).

În majoritatea cazurilor, IM observate nu au fost asociate cu o procedură de revascularizare (rivaroxaban/aspirina: n=160/178, placebo/aspirina: n=188/205). Accidentele vasculare cerebrale au reprezentat 77% (n=64/83) dintre accidentele vasculare cerebrale care au apărut în grupul rivaroxaban/aspirină și 88% (n=125/142) dintre cele care au apărut în grupul placebo/aspirină. Incidența accidentelor vasculare cerebrale hemoragice a fost de 0,2% în grupul rivaroxaban/aspirină și 0,1% în grupul placebo/aspirină.

Rezultatele obiectivelor secundare au fost următoarele:

- primul eveniment din cadrul obiectivului compus: IM, accident vascular cerebral ischemic, ischemie acută a membrelor, deces prin boală coronariană: 3,6% în grupul rivaroxaban/aspirină față de 4,9% în grupul cu aspirină, HR = 0,72, 95% CI (0,63; 0,83);
- primul eveniment din cadrul obiectivului compus: IM, accident vascular cerebral ischemic, ischemie acută a membrelor, deces CV: 4,3% față de 5,7%, HR = 0,74, 95% CI (0,65; 0,85);
- deces din orice cauză: 3,4% versus 4,1%, HR = 0,82; 95% CI (0,71; 0,96).

Beneficiul clinic net (obiectiv explorativ), definit ca infarct miocardic, accident vascular cerebral, deces cardiovascular, sângerare fatală sau simptomatică în cazul unui organ critic, a indicat un beneficiu la adăugarea de rivaroxaban la aspirină, în doză mică, la populația totală de studiu (diferență de 1,2%) și subgrupul CAD (diferență 1,3%).

Rezultatul principal de siguranță în COMPASS a fost sângerarea majoră pe baza unei modificări a criteriilor Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (ISTH). Riscul de sângerare majoră, așa cum este definit de criteriile ISTH modificate, a crescut cu 70% în grupul cu rivaroxaban plus aspirină comparativ cu aspirina în monoterapie (HR 1,70, IC 95% 1,40 - 2,05; p<0,001).

Sângerările din grupul cu rivaroxaban plus aspirină au fost în mare parte gastrointestinale, cu diferențe nesemnificative pentru celelalte componente ale rezultatului primar de siguranță. În concluzie, rivaroxaban plus aspirină crește riscul de sângerare majoră în comparație cu aspirina în monoterapie. De asemenea, datele disponibile sugerează că riscul de sângerare crește odată cu vârsta pacientului. Prin urmare, s-a recomandat ca raportul beneficiu-risc în curs de desfășurare al tratamentului cu rivaroxaban, să fie evaluat în mod regulat pentru fiecare pacient.

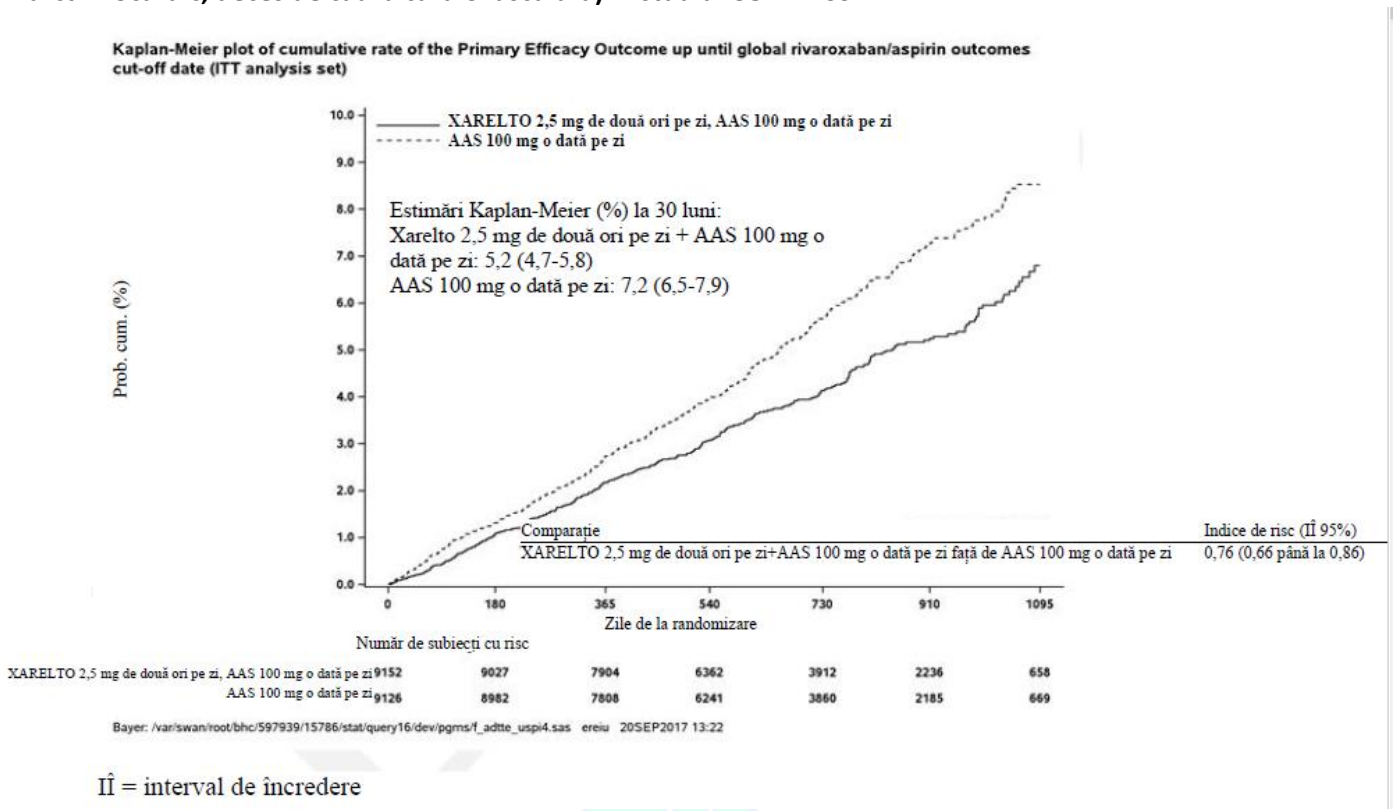
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tabelul nr.4. Rezultatele de eficacitate ale studiului de fază III COMPASS

Total Study Population			Coronary Artery Disease (CAD) Subgroup		
Rivaroxaban Aspirin	Aspirin	Hazard Ratio (95% CI)	Rivaroxaban Aspirin	Aspirin	Hazard Ratio (95% CI)
N=9152	N=9126		N=8313	N=8261	
Primary outcome: MI, stroke or cardiovascular death					
379 (4.1%)	496 (5.4%)	0.76 (0.66, 0.86)	347 (4.2%)	460 (5.6%)	0.74 (0.65, 0.86)
Secondary outcome: MI, ischaemic stroke, coronary heart disease death or ALI					
329 (3.6%)	450 (4.9%)	0.72 (0.63, 0.83)	299 (4.0%)	411 (5.0%)	0.72 (0.62, 0.83)
Secondary outcome: MI, ischaemic stroke, cardiovascular death or ALI					
389 (4.3%)	516 (5.7%)	0.74 (0.65, 0.85)	349 (4.2%)	470 (5.7%)	0.73 (0.64, 0.84)
Secondary outcome: All-cause mortality					
313 (3.4%)	378 (4.1%)	0.82 (0.71, 0.96)	262 (3.2%)	339 (4.1%)	0.77 (0.65, 0.90)
Non-cardiovascular death					
153 (1.7%)	175 (1.9%)	0.87 (0.70, 1.08)	123 (1.5%)	155 (1.9%)	0.79 (0.62, 1.00)
Cardiovascular death					
160 (1.7%)	203 (2.2%)	0.78 (0.64, 0.96)	139 (1.7%)	184 (2.2%)	0.75 (0.60, 0.93)
Stroke					
83 (0.9%)	142 (1.6%)	0.58 (0.44, 0.76)	74 (0.9%)	130 (1.6%)	056 (0.42, 0.75)
Myocardial Infarction					
178 (1.9%)	205 (2.2%)	0.86 (0.70, 1.05)	169 (2.0%)	195 (2.4%)	0.86 (0.70, 1.05)
Main safety outcome: major bleeding					
288 (3.1%)	170 (1.9%)	1.70 (1.40, 2.05)	263 (3.2%)	158 (1.9%)	1.66 (1.37, 2.03)
Fatal bleeding					
15 (0.2%)	10 (0.1%)	1.49 (0.67, 3.33)	14 (0.2%)	9 (0.1%)	1.55 (0.67, 3.58)
Non-fatal symptomatic intracranial haemorrhage					
21 (0.2%)	19 (0.2%)	1.10 (0.59, 2.04)	19 (0.2%)	19 (0.2%)	0.99 (0.52, 1.87)
Non-fatal, non-intracranial haemorrhage, symptomatic bleed into critical organ					
42 (0.5%)	29 (0.3%)	1.43 (0.89, 2.29)	36 (0.4%)	25 (0.3%)	1.42 (0.85, 2.36)
Other major bleeding					
210 (2.3%)	112 (1.2%)	1.88 (1.49, 2.36)	194 (2.3%)	105 (1.3%)	1.85 (1.46, 2.34)
Minor bleeding					
838 (9.2%)	503 (5.5%)	1.70 (1.52, 1.90)	775 (9.3%)	454 (5.5%)	1.74 (1.55, 1.95)
Net clinical benefit: MI, stroke, CV death, fatal or symptomatic bleed into critical organ					
431 (4.7%)	534 (5.9%)	0.80 (0.70, 0.91)	392 (4.7%)	494 (6.0%)	0.78 (0.69, 0.90)

MI = myocardial infarction; ALI = acute limb ischaemia; CI = confidence interval

Figura 1. Timpul până la prima apariţie a criteriului de evaluare primar de eficacitate (accident vascular cerebral, infarct miocardic, deces de cauză cardiovasculară) în studiul COMPASS



ÎÎ = interval de încredere

<u>Studiul clinic VOYAGER</u>

Eficacitatea clinică și siguranța rivaroxaban pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienți după o revascularizare cu succes a membrului inferior, cu boală PAD simptomatică, a fost evaluată într-un studiu randomizat, controlat de fază 3.

Studiul VOYAGER PAD a inclus pacienți cu boală arterială periferică simptomatică, supuși unor proceduri de revascularizare a extremităților inferioare (chirurgicale și endovasculare). Această populație nu reprezintă o indicație nouă, deoarece pacienții care suferă de PAD sunt deja incluși în indicația actuală pe baza datelor din studiul COMPASS.

VOYAGER PAD a fost efectuat într-o populație adecvată scopului, deși au fost excluse procedurile acute și au existat limitări în includeri pentru a permite tratamentul cu 100 mg AAS în grupul de control. Clopidogrelul a fost permis în ambele grupuri, atunci când a fost justificată terapia dual antiplachetară. Populația inclusă este considerată reprezentativă pentru o populație clinică la care se justifică revascularizarea datorită PAD la extremitățile inferioare.

VOYAGER PAD a înrolat subiecți cu vârsta ≥ 50 de ani, cu PAD simptomatică, care au suferit o revascularizare chirurgicală sau endovasculară cu succes a membrului inferior în decurs de 10 zile înainte de randomizare. Criteriile cheie de excludere au fost revascularizările pentru PAD asimptomatică, utilizarea planificată a terapiei antiplachetare duale (DAPT) pentru mai mult de 6 luni după procedura de revascularizare, sau rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) sub 15 ml/min/1,73 m^2. În plus, subiecții urmau să fie excluși dacă se considera că istoricul lor medical prezintă un risc semnificativ de sângerare majoră, deoarece aceasta ar fi fost o contraindicație pentru terapia antitrombotică pe termen lung.

Durata medie a monitorizării a fost de 24 luni și monitorizarea maximă a fost de 4,1 ani. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 67 ani și 17% din populația de pacienți avea vârsta > 75 ani. Timpul median de la procedura de revascularizare de referință până la începutul tratamentului de studiu a fost de 5 zile la nivelul populației generale (6 zile după revascularizarea chirurgicală și 4 zile după revascularizarea endovasculară, incluzând procedurile hibrid).

Subiecții au fost randomizați 1:1 fie la rivaroxaban 2,5 mg x 2/zi (rivaroxaban + AAS), fie la placebo x 2/zi (placebo + AAS), toți subiecții primind tratament de bază cu ASA 100 mg o dată/zi. Din cei 6564 de subiecți randomizați (și valizi pentru setul de analiză ITT), 3286 de subiecți au fost randomizați la brațul rivaroxaban + ASA și 3278 subiecți la brațul placebo + ASA.

Obiectivul principal de eficacitate a fost acela de a evalua dacă rivaroxaban adăugat la AAS este superior monoterapiei cu AAS în reducerea riscului de evenimente vasculare trombotice majore (definite ca infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic, deces CV, ischemie acută a membrelor (ALI) și amputare majoră de etiologie vasculară) în cazuri simptomatice la pacienții cu PAD cu o procedură recentă de revascularizare a extremităților inferioare. Acest obiectiv a fost îndeplinit, deși valoarea HR a fost de 0,85, cu un interval de încredere de 95 % (0,76 - 0,96)(tabelul nr.5). Împărțit pe componente, se pare că efectul preventiv împotriva ALI este cel mai evident (HR = 0,67; [0,93-1,40]), în timp ce nu există niciun efect benefic asupra morții CV (HR = 1,14; [0,63-1,19]). Împărțit pe straturi, se pare că rezultatele sunt determinate în principal de grupul chirurgical (HR = 0,79; [0,66-0,95]), în timp ce nu s-a observat niciun efect în grupul endovascular fără clopidogrel (HR = 0,98; [0,74-1,29]).

În cele două grupuri cu proceduri endovasculare incidența morții CV a apărut mai mică în grupul placebo. Pentru pacienții cu PAD fără CAD („numai PAD”), ALI a fost principalul considerent al apariției efectului; evenimentele aterotrombotice, altele decât ALI, au avut o frecvență mai mică comparativ cu pacienții cu CAD cunoscute și nu a existat un efect clar al rivaroxaban în prevenirea evenimentelor aterotrombotice din alte sisteme vasculare decât arterele periferice.

Datele privind mortalitatea au fost consistente și atunci când s-a analizat mortalitatea din toate cauzele, care a fost un rezultat secundar (HR = 1,08; [0,92-1,27]).

Modelul de siguranță înregistrat este cel de așteptat pentru Xarelto. Folosind compozitul dintre hemoragiile ISTH majore și ISTH non-majore relevante clinic pentru a exprima toate sângerările cu impact clinic imediat, s-a înregistrat o diferență clară (15,4 față de 9,8 % cu un HR de 1,63 (1,42-1,88)).

Tabel nr. 5. Rezultatul primar de eficacitate (compozit de IM, accident vascular cerebral ischemic, deces CV, ALI sau amputare majoră a unei etiologii vasculare), conform tipului procedurii de calificare și utilizare a clopidogrelului (analiza ITT) – studiul VOYAGER

	Riva + ASA			PBO + ASA			Riva v PBO	
	n	%	n/100 py	n	%	n/100 py	HR	95% CI
Surgical								
N	1133			1138				
Primary efficacy outcome	**203**	**17.9 %**	**8.10**	**249**	**21.9 %**	**10.33**	**0.79**	**0.66, 0.95**
MI	37	3.3%	1.37	42	3.7%	1.58	0.87	0.56, 1.35
Ischemic stroke	17	1.5%	0.63	28	2.5%	1.05	0.60	0.33, 1.10
Cardiovascular death	62	5.5%	2.24	83	7.3%	3.03	0.74	0.53, 1.03
ALI	85	7.5%	3.27	114	10.0%	4.56	0.73	0.55, 0.97
Major amputation of a vascular etiology	66	5.8%	2.50	68	6.0%	2.61	0.96	0.69, 1.35
All-cause mortality	**111**	**9.8%**	**4.01**	**128**	**11.2 %**	**4.68**	**0.86**	**0.67, 1.11**
Non-CV death	49	4.3%	1.77	45	4.0%	1.64	1.08	0.72, 1.61
Unknown cause	20	1.8%		26	2.3%		0.77	0,43, 1,38
CV death excluding unknown death incl sudden	42	3.7%	1.52	57	5.0%	2.08	0.73	0.49, 1.09
Thrombotic	35	3.1%	1.27	54	4.7%	1.97	0.64	0.42, 0.98
Non-thrombotic	7	0.6%	0.25	3	0.3%	0.11	2.31	0.60, 8.94
Sudden death	21	1.9%	0.76	28	2.5%	1.02	0.74	0.42, 1.31
Endovascular with clopidogrel								
N	1539			1541				
Primary efficacy outcome	**207**	**13.5 %**	**5.86**	**236**	**15.3 %**	**6.79**	**0.86**	**0.72, 1.04**
MI	66	4.3%	1.81	75	4.9%	2.05	0.88	0.64, 1.23
Ischemic stroke	35	2.3%	0.95	41	2.7%	1.11	0.86	0.55, 1.35
Cardiovascular death	86	5.6%	2.27	58	3.8%	1.52	1.50	1.07, 2.09
ALI	52	3.4%	1.43	83	5.4%	2.30	0.62	0.44, 0.88
Major amputation of a vascular etiology	27	1.8%	0.73	28	1.8%	0.75	0.97	0.57, 1.65
All-cause mortality	**134**	**8.7%**	**3.54**	**111**	**7.2%**	**2.90**	**1.22**	**0.95, 1.57**
Non-CV death	48	3.1%	1.27	53	3.4%	1.39	0.92	0.62, 1.35
Unknown cause	25	1.6%		17	1.1%		1.47	0,80, 2,72
CV death excluding unknown death incl sudden	61	4.0%	1.61	41	2.7%	1.07	1.50	1.01, 2.23
Thrombotic	52	3.4%	1.37	36	2.3%	0.94	1.46	0.95, 2.23
Non-thrombotic	9	0.6%	0.24	5	0.3%	0.13	1.82	0.61, 5.42
Sudden death	25	1.6%	0.66	16	1.0%	0.42	1.58	0.84, 2.96
Endovascular without clopidogrel								
N	614			599				
Primary efficacy outcome	**98**	**16.0 %**	**6.89**	**99**	**16.5 %**	**7.03**	**0.98**	**0.74, 1.29**
MI	28	4.6%	1.91	31	5.2%	2.11	0.91	0.54, 1.51
Ischemic stroke	19	3.1%	1.28	13	2.2%	0.88	1.46	0.72, 2.95
Cardiovascular death	51	8.3%	3.37	33	5.5%	2.18	1.54	1.00, 2.39
ALI	18	2.9%	1.22	30	5.0%	2.07	0.59	0.33, 1.06
Major amputation of a vascular etiology	10	1.6%	0.67	19	3.2%	1.29	0.52	0.24, 1.12
All-cause mortality	**76**	**12.4 %**	**5.02**	**58**	**9.7%**	**3.82**	**1.31**	**0.93, 1.84**
Non-CV death	25	4.1%	1.65	25	4.2%	1.65	1.00	0.57, 1.74
Unknown cause	17	2.8%		11	1.8%		1.51	0,71, 3,19
CV death excluding unknown death incl sudden	34	5.5%	2.24	22	3.7%	1.45	1.54	0.90, 2.64
Thrombotic	25	4.1%	1.65	18	3.0%	1.19	1.39	0.76, 2.54
Non-thrombotic	9	1.5%	0.59	4	0.7%	0.26	2.23	0.69, 7.25
Sudden death	9	1.5%	0.59	6	1.0%	0.40	1.50	0.53, 4.20

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni

Tabel nr.6. Ratele standardizate de prevalență, incidență, deces, YLD și YLL ale bolii arteriale periferice în 2019 și modificările procentuale ale acestora din 1990 până în 2019, în funcție de sex, chintila SDI și regiunea GBD

	Prevalence		Incidence		Deaths		YLDs		YLLs	
	Age-standardized rate per 100,000 people	Percentage change in age-standardized rates	Age-standardized rate per 100,000 people	Percentage change in age-standardized rates	Age-standardized rate per 100,000 people	Percentage change in age-standardized rates	Age-standardized rate per 100,000 people	Percentage change in age-standardized rates	Age-standardized rate per 100,000 people	Percentage change in age-standardized rates
Global	1401.8 (1228.5–1589.4)	−21.7% (−22.8%–20.5%)	127.1 (111.3–145.4)	−18.9% (−19.8%–18.0%)	1.0 (0.6–1.7)	−2.5% (−21.9%–9.8%)	6.3 (3.0–11.3)	−26.5% (−27.7%–25.2%)	13.3 (7.7–22.6)	−4.2% (−22.3%–8.8%)
Sex										
Male	1008.31 (881.44–1143.68)	−21.70% (−22.90%–20.40%)	96.18 (83.93–109.99)	−18.90% (−19.80%–17.90%)	1.23 (0.56–2.63)	−1.60% (−18.70%–15.30%)	4.60 (2.17–8.20)	−27.80% (−29.10%–26.40%)	17.23 (8.27–35.75)	−4.20% (−21.10%–13.70%)
Female	1735.06 (1519.05–1964.03)	−20.40% (−21.60%–19.20%)	154.91 (135.53–177.03)	−18.10% (−19.00%–17.10%)	0.83 (0.36–1.70)	−4.60% (−36.70%–9.30%)	7.66 (3.61–13.80)	−24.60% (−26.00%–23.00%)	9.85 (4.55–19.90)	−5.90% (−37.00%–10.50%)
SDI quintiles										
Low SDI	938.6 (815.0–1074.6)	0.5% (−0.4%–1.5%)	94.1 (81.5–107.4)	−2.9% (−3.8%–1.9%)	0.7 (0.4–1.0)	27.0% (−2.4%–66.4%)	5.3 (2.5–9.5)	−7.3% (−9.5%–4.4%)	11.5 (6.5–15.6)	20.9% (−7.7%–58.0%)
Low-middle SDI	1042.2 (905.4–1190.1)	−1.1% (−2.2%–0.1%)	103.2 (89.5–118.2)	−2.1% (−3.0%–1.1%)	0.4 (0.3–0.5)	55.4% (21.0%–82.4%)	5.5 (2.6–9.9)	−12.2% (−14.5%–9.1%)	5.2 (4.0–6.6)	53.5% (19.3%–81.5%)
Middle SDI	1264.8 (1098.3–1446.0)	1.1% (0.1%–2.0%)	114.7 (99.6–131.5)	−3.4% (−4.3%–2.4%)	0.4 (0.3–0.5)	29.3% (4.3%–49.8%)	6.3 (2.9–11.3)	−13.9% (−16.9%–10.0%)	4.9 (3.8–6.8)	26.5% (3.1%–46.9%)
High-middle SDI	1506.1 (1314.6–1711.8)	−15.4% (−16.4%–14.2%)	133.6 (116.2–153.1)	−15.0% (−16.0%–14.1%)	1.4 (0.7–2.4)	−5.3% (−25.2%–11.4%)	6.7 (3.1–12.0)	−23.9% (−25.4%–22.3%)	19.0 (10.0–34.7)	−8.4% (−30.2%–8.4%)
High SDI	1794.0 (1585.1–2006.1)	−34.0% (−35.8%–32.0%)	157.7 (139.5–178.5)	−32.1% (−33.9%–30.2%)	1.5 (0.7–2.8)	7.3% (−17.9%–22.0%)	6.7 (3.1–12.1)	−38.1% (−40.0%–36.1%)	20.6 (10.2–38.4)	7.5% (−16.7%–21.1%)
GBD region										
Central Asia	1218.1 (1060.0–1392.9)	0.8% (−1.1%–2.8%)	118.2 (102.5–135.6)	−0.6% (−2.5%–1.4%)	0.2 (0.1–0.3)	71.8% (28.2%–116.7%)	5.8 (2.8–10.5)	−6.9% (−9.9%–3.2%)	3.0 (1.5–5.4)	61.8% (19.3%–94.9%)
Central Europe	1313.0 (1140.8–1498.9)	−10.5% (−11.6%–9.5%)	124.1 (107.3–142.0)	−10.7% (−11.7%–9.7%)	1.8 (0.9–3.3)	25.5% (−15.0%–73.7%)	5.6 (2.7–10.2)	−20.5% (−22.1%–18.7%)	27.3 (13.2–51.5)	20.5% (−16.2%–58.1%)
Eastern Europe	1690.4 (1467.3–1936.0)	−1.9% (−3.3%–0.5%)	153.7 (133.6–175.5)	−1.9% (−3.3%–0.6%)	3.5 (1.7–6.7)	31.6% (−7.4%–63.5%)	7.5 (3.6–13.7)	−10.4% (−12.7%–7.7%)	56.1 (26.2–109.4)	33.1% (−9.7%–67.0%)
Australasia	1254.3 (1086.1–1424.4)	−37.0% (−39.3%–34.4%)	113.3 (98.3–130.1)	−35.7% (−37.9%–33.1%)	2.5 (1.2–4.7)	14.0% (−40.3%–50.8%)	4.5 (2.1–8.1)	−41.1% (−44.7%–37.3%)	28.4 (13.6–54.6)	9.2% (−45.7%–43.6%)
High-income Asia Pacific	1303.9 (1132.7–1480.4)	−41.6% (−42.3%–40.8%)	115.5 (100.5–131.8)	−39.3% (−40.2%–38.4%)	0.2 (0.1–0.4)	−7.6% (−38.9%–37.3%)	4.8 (2.3–8.8)	−46.5% (−47.6%–45.4%)	2.7 (1.5–4.6)	−14.6% (−41.6%–19.7%)
High-income North America	2214.3 (1986.7–2433.8)	−29.2% (−33.7%–23.7%)	193.5 (173.7–215.6)	−28.8% (−33.1%–23.8%)	2.2 (1.1–4.2)	30.9% (5.6%–50.7%)	7.7 (3.6–13.7)	−30.4% (−35.2%–24.8%)	31.6 (15.3–59.8)	25.3% (2.2%–43.5%)
Southern Latin America	1568.2 (1344.5–1775.4)	−25.7% (−28.1%–23.0%)	145.0 (125.3–166.7)	−26.1% (−28.5%–23.2%)	0.6 (0.3–1.2)	54.9% (14.2%–89.0%)	6.6 (3.1–11.9)	−33.0% (−36.5%–29.0%)	8.8 (4.2–16.7)	50.4% (10.1%–82.9%)
Western Europe	1902.5 (1659.4–2145.4)	−34.2% (−35.1%–33.3%)	165.2 (143.3–189.1)	−32.5% (−33.6%–31.5%)	1.9 (0.9–3.5)	11.0% (−20.5%–32.6%)	7.3 (3.4–13.2)	−40.4% (−41.8%–39.0%)	23.9 (11.4–45.4)	7.0% (−23.7%–27.6%)
Andean Latin America	828.7 (715.4–951.2)	−3.8% (−6.9%–0.8%)	84.5 (73.1–96.9)	−4.7% (−7.7%–2.0%)	0.1 (0.1–0.2)	19.6% (−8.6%–58.1%)	4.1 (1.9–7.4)	−18.0% (−22.3%–13.3%)	1.8 (1.3–2.2)	18.8% (−8.9%–54.6%)
Caribbean	985.7 (848.4–1129.5)	−5.9% (−7.8%–3.8%)	99.3 (85.8–114.2)	−6.3% (−8.0%–4.1%)	1.9 (1.0–3.4)	20.8% (−17.0%–48.0%)	4.7 (2.3–8.5)	−13.5% (−16.9%–10.3%)	28.1 (14.9–49.7)	19.1% (−17.7%–47.1%)
Central Latin America	1038.9 (897.5–1190.4)	−15.4% (−16.6%–14.2%)	104.5 (90.2–120.4)	−14.6% (−15.9%–13.4%)	0.6 (0.3–1.2)	6.5% (−36.6%–46.1%)	5.0 (2.4–9.1)	−24.4% (−26.6%–21.4%)	7.9 (3.8–15.8)	5.5% (−37.9%–45.9%)
Tropical Latin America	941.6 (817.7–1072.8)	−20.7% (−21.9%–19.6%)	95.0 (82.1–108.8)	−19.8% (−21.0%–18.6%)	1.2 (0.6–2.3)	15.5% (−16.7%–52.1%)	4.6 (2.2–8.4)	−28.5% (−31.0%–25.3%)	18.7 (8.6–35.3)	11.2% (−18.9%–46.7%)
North Africa and Middle East	1115.6 (966.1–1276.4)	−1.3% (−2.6%–0.1%)	109.7 (95.0–125.8)	−1.6% (−2.9%–0.3%)	0.4 (0.3–0.6)	28.7% (−2.3%–66.2%)	5.2 (2.5–9.4)	−15.3% (−17.7%–11.7%)	6.0 (4.9–7.8)	18.2% (−12.7%–51.6%)
South Asia	917.3 (797.7–1047.2)	−0.1% (−1.1%–0.8%)	93.1 (80.5–106.5)	−0.6% (−1.6%–0.3%)	0.3 (0.2–0.4)	71.1% (11.6%–114.9%)	4.8 (2.3–s8.4)	−10.8% (−13.2%—7.4%)	4.2 (3.1–5.3)	67.9% (8.9%–113.3%)
East Asia	1426.7 (1238.8–1627.0)	6.8% (5.5%–8.1%)	125.6 (109.3–143.5)	3.2% (2.0%–4.4%)	0.1 (0.1–0.2)	21.1% (−13.7%–51.8%)	6.9 (3.2–12.5)	−13.4% (−17.8%—8.4%)	1.9 (1.6–2.4)	15.3% (−18.4%–46.5%)
Oceania	1450.5 (1258.7–1653.5)	9.3% (6.6%–12.9%)	139.2 (120.9–159.1)	8.9% (6.0%–12.1%)	0.2 (0.2–0.3)	47.8% (10.3%–92.8%)	8.5 (4.0–15.5)	4.7% (−0.4%–10.4%)	3.1 (2.4–4.6)	49.0% (13.7%–95.2%)

Southeast Asia	1511.7 (1314.0–1725.4)	4.2% (2.8%–5.7%)	140.6 (122.2–161.0)	2.1% (0.8%–3.3%)	0.2 (0.2–0.2)	52.9% (23.5%–80.5%)	8.1 (3.8–14.7)	−6.4% (−9.4%–−2.6%)	3.0 (2.3–3.7)	52.7% (22.4%–82.0%)
Central Sub–Saharan Africa	1073.5 (924.1–1224.6)	−0.6% (−3.9%–2.8%)	111.4 (96.6–127.6)	0.1% (−3.1%–3.5%)	2.2 (1.1–3.5)	−6.9% (−33.8%–57.9%)	6.3 (3.0–11.4)	−6.0% (−11.3%–−0.3%)	36.8 (18.9–58.6)	−6.6% (−34.8%–57.1%)
Eastern Sub–Saharan Africa	939.1 (813.8–1076.6)	2.4% (1.2%–3.8%)	97.8 (84.4–111.9)	2.0% (0.8%–3.4%)	1.4 (0.7–1.9)	40.7% (8.9%–77.3%)	5.4 (2.5–9.6)	−4.7% (−7.3%–−1.5%)	22.2 (12.0–29.5)	35.9% (2.1%–73.0%)
Southern Sub–Saharan Africa	1307.5 (1135.5–1490.7)	−13.5% (−14.9%–−12.0%)	126.2 (109.5–144.8)	−11.4% (−12.9%–−9.8%)	2.0 (1.6–2.2)	49.8% (27.5%–70.6%)	7.0 (3.3–12.5)	−18.4% (−20.8%–−15.5%)	34.8 (27.5–39.7)	44.3% (21.2%–67.0%)
Western Sub–Saharan Africa	902.7 (783.4–1036.4)	4.3% (3.5%–5.1%)	93.5 (81.0–107.2)	4.3% (3.5%–5.0%)	0.3 (0.2–0.4)	38.3% (−8.9%–94.0%)	5.1 (2.4–9.2)	−2.5% (−4.6%–0.0%)	5.4 (2.9–7.3)	33.3% (−13.6%–89.7%)

Data in parentheses are 95% uncertainty intervals.
GBD, Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study; SDI, socio–demographic index; YLDs, years lived with disability; YLLs, years of life lost.

GBD - Studiul global privind povara bolilor, leziunilor și factorilor de risc; SDI - indice socio-demografic; YLD - ani de viață cu povara bolii; YLL - ani de viață pierduți.

Întrucât prognosticul pe termen lung al pacienților cu PAD este semnificativ mai slab decât al pacienților cu CAD, ne vom referi, în continuare, la ratele de incidență și supraviețuire ale pacienților cu PAD (13).

Tabelul nr.6 de mai sus prezintă rezultatele studiului „Povara bolii arteriale periferice și factorii săi de risc în 204 țări și regiuni, din 1990 până în 2019”(12).

Astfel, la nivelul Europei de Est, s-a înregistrat o rată de incidență a PAD în anul 2019 de 153,7 (133,6 – 175,5) de cazuri noi la 100.000 de persoane (cu o reducere a ratei de incidență de 1,9% pentru această perioadă), 3,5 decese (1,7 – 6,7) la 100.000 de persoane (cu o creștere a deceselor de 31,6%) și o rată de 7,5 ani de viață cu povara bolii (3,6 – 13,7) la 100.000 de persoane (cu o reducere a acestora de 10,4%).

Prin urmare, putem afirma că speranța medie de supraviețuire a pacienților cu CAD și PAD este mai mare de 2 ani.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau
b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

În studiul COMPASS a existat o rată semnificativ mai scăzută a rezultatului primar, un obiectiv compus din infarct miocardic, accident vascular cerebral și deces cardiovascular, cu adăugarea de rivaroxaban la aspirină în doză mică, atât în cazul populației totale de studiu (diferență absolută 1,3%), cât și în subgrupul CAD (diferență absolută 1,4%), care a cuprins 90% din populația totală studiată și este reprezentativă pentru poziționare. Diferențele s-au datorat în principal reducerii accidentului vascular cerebral (0,7%) și a deceselor cardiovasculare (0,5%), cu rate similare de infarct miocardic în grupurile de tratament.

Analiza de subgrup a rezultatului primar în populația totală de studiu în funcție de caracteristicile demografice și ale bolii (vârstă, sex, regiune geografică, rasă, greutate, funcție renală, consum anterior de tutun, antecedente de diabet zaharat, hipertensiune arterială, dislipidemie și PAD) sugerează că efectele tratamentului au fost în concordanță cu analiza primară, fără valori p semnificative pentru interacțiune. Rata hazardului (HR) a fost de

0,68 (interval de încredere [IC] 95%: 0,58 - 0,80) la cei fără CABG (grefă de bypass coronarian) anterioară (71% din populația studiată), 0,69 (IC 95%: 0,33 - 1,47) în grupul mic (5,3% din populația studiată) cu CABG la momentul inițial al studiului și 1,00 (IC 95%: 0,77 - 1,28) în restul de 24% cu alte CABG anterioare.

Analiza EMA a remarcat că analiza subgrupului a indicat că amploarea efectului tratamentului pentru rezultatul primar a fost mai puțin pronunțată la vârstnici (cu vârsta de cel puțin 75 de ani) și nu a fost semnificativă în cazul grupului mic (21% din populația studiată), fiind limitată de mărimea eșantionului, cu un HR de 0,89 (IC 95%: 0,69 până la 1,14). HR în subgrupul cu vârsta mai mică de 65 de ani (24% din populația studiată) a fost 0,63 (IC 95%: 0,48 - 0,84) și în subgrupul cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani (55% din populația studiată) a fost 0,74 (IC 95%: : 0,61 - 0,90). Cu toate acestea, efectul tratamentului asupra reducerii accidentului vascular cerebral a fost considerat relevant din punct de vedere clinic la acești pacienți vârstnici.

Astfel, având în vedere procentul de pacienți cu evenimente de 4,1% la data de cut-off de aproximativ 730 de zile, pentru obiectivul primar de eficacitate, respectiv estimările Kaplan Meier la 30 de luni de 5,2% (4,7 – 5,8) pentru Xarelto 2,5 mg de două ori pe zi + AAS 100 mg o dată pe zi, comparativ cu 7,2% (6,5 – 7,9) pentru AAS 100 mg o dată pe zi, putem lua în considerare o estimare de 0,5% la 90 de zile, a procentului de pacienți cu evenimente pentru obiectivul primar de eficacitate, compus din infarct miocardic, accident vascular cerebral și deces cardiovascular și putem afirma faptul că terapia cu Xarelto 2,5 mg b.i.d. în asociere cu AAS 100 mg o.d., în prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu BAC sau PAD cu risc crescut de evenimente ischemice*, creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni și determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.*

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale

Având în vedere datele prezentate la punctul 4.1, referitoare la incidența PAD la nivelul Europei de Est, în anul 2019, respectiv de 153,7 (133,6 – 175,5) de cazuri noi la 100.000 de persoane, ceea ce corespunde la aproximativ 15 cazuri noi la 10.000 de persoane, se obține o valoare mai mare a incidenței decât valoarea care definește incidența unei boli rare.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	*Punctaj*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 3 – insufficient din partea HAS	*0*
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declaraţie pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricţii comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS şi documentaţia aferentă	*15*
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adiţional faţă de comparator sau beneficiul este mai mic faţă de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	*0*
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE şi Marea Britanie	*25*
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: *(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;…*	*45**
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni	*0*
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: *a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau* *b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni*	*10*

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale	*0*
TOTAL	***80***

*) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Franţa (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) şi Germania (IQWIG/G-BA) descrise la pct. 1 şi 2 ale tabelului.

Conform OMS 1353/30.07.2020 ce modifică şi completează OMS 861/2014, Anexa 1, Art.1, litera k):

"*k)* ***statut de compensare*** *- totalitatea informaţiilor referitoare la încadrarea unui medicament în sublistele şi secţiunile prevăzute în Listă, procentul de compensare, modul de prescriere; modificarea statutului de compensare a unei DCI compensate cuprinde: mutarea, adăugarea, excluderea sau eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (**)1 sau (**)2;* ***stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicaţii nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secţiunile C1 şi C2 din Listă se realizează după cum urmează****: se calculează costul tratamentului/an, se stabileşte costul minim lunar, se stabileşte nivelul contribuţiei personale lunare a pacientului pe «procent» de compensare aferente sublistelor A, B şi D din costul minim lunar; se stabileşte cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare;* ***dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B****; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secţiune a sublistei C; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A;"*

DC	***Cost tratament lunar***	***Coplata pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)***	***Coplata pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)***	***Coplata pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)***	***Salariul minim brut Ian.2022***	***Grad de îndatorare maxim 20% din salariul minim brut)***	***50% din grad maxim de îndatorare***
Xarelto 2,5 mg	*318,77 lei*	*158,39 lei*	*31,88 lei*	*255,02 lei*	*2550 lei*	*510 lei*	*255 lei*

În cazul analizei nivelului B de compensare, se constată că, contribuţia personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, prin urmare, Xarelto 2,5 mg va fi inclus pe sublista B.

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Rivaroxabanum și DC Xarelto 2,5 mg, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de ***includere necondiționată*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA B DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din preţul de referinţă.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Rivaroxabanum şi DC Xarelto 2,5 mg pentru indicația: *„Xarelto, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică simptomatică (BAP) cu risc crescut de evenimente ischemice".*

Referinţe bibliografice:

1. *RCP XARELTO (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826152824/anx_152824_ro.pdf)*
2. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes | European Heart Journal | Oxford Academic (oup.com))*
3. *2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular 4. Surgery (ESVS)(2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) | European Heart Journal | Oxford Academic (oup.com))*
5. *Aviz HAS (1 (has-sante.fr))*
6. *NICE Guidance (Overview | Rivaroxaban for preventing atherothrombotic events in people with coronary or peripheral artery disease | Guidance | NICE)*
7. *SMC ADVICE (In Confidence (scottishmedicines.org.uk))*
8. *2022 Management of chronic peripheral artery disease patients with indication for endovascular revascularization - European Society of Vascular Medicine (https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2022_esvm_prise_en_charge_aomi_revascularisee_vasa.pdf)*
9. *European Journal of Vascular Medicine, Guideline of Peripheral Arterial Disease 2019 (Vasa-S102_ESVM_PAD-Guideline_Supplement_Cover_A4.indd (vascular-medicine.org))*
10. *2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines (https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Coronary-Syndromes-ACS-in-patients-presenting-without-persistent-ST-segm)*
11. *EMEA/H/C/000944/II/0081(Xarelto, INN-rivaroxaban (europa.eu))*
12. *Burden of Peripheral Artery Disease and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories From 1990 to 2019 (https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.868370/full)*
13. *Journal ACC 2008, Long-Term Prognosisof Patients With Peripheral Arterial DiseaseA Comparison in Patients With Coronary Artery Diseas (https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2007.11.077)*

Raport finalizat in data de: 11.10.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu